

(18)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 000 471
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 78100135.9

(51) Int. Cl.²: C 07 J 71/00, A 61 K 31/58

(22) Anmeldetag: 12.06.78

(30) Priorität: 14.06.77 DE 2727367

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
07.02.79 Bulletin 79/3(64) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL

(71) Anmelder: SCHERING Aktiengesellschaft Berlin und
Bergkamen
Müllerstrasse 170-178
D-1000 Berlin 65. (DE)

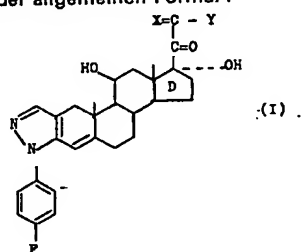
(72) Erfinder: Laurent, Henry, Dr.
Glambecker Weg 21
D-1000 Berlin 28. (DE)

(72) Erfinder: Wiechert, Rudolf, Prof.
Petzower Strasse 8a
D-1000 Berlin 39. (DE)

(72) Erfinder: Wendt, Hans, Dr
Ringstrasse 3
D-1000 Berlin 38. (DE)

(54) Neue Kortikoide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

(57) Kortikoide der allgemeinen Formel I

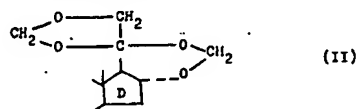


1

EP 0 000 471

1 worin

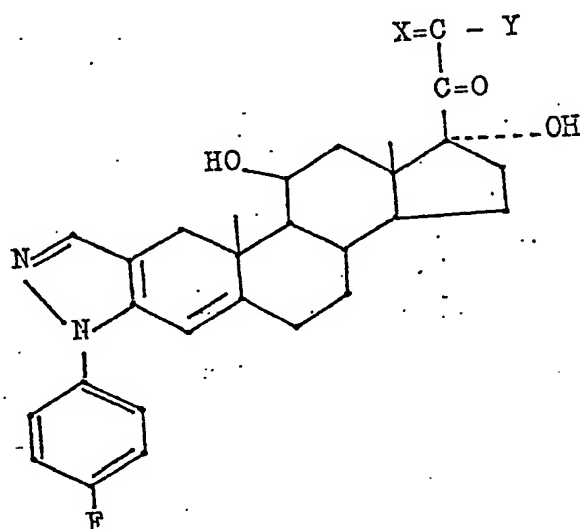
X zwei Wasserstoffatome und Y eine Hydroxyoder Alkanoyl-
oxygruppe oder
X ein Sauerstoffatom und Y ein Wasserstoffatom, eine
Hydroxygruppe oder eine Alkoxygruppe bedeuten, sind
pharmakologisch wirksame Substanzen, die sich insbe-
sondere zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen eig-
nen, werden hergestellt durch Hydrolyse von



B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft neue Kortikoide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, die diese Kortikoide als Wirkstoff enthalten.

Die neuen Kortikoide sind gekennzeichnet durch die allgemeine Formel I



worin

X zwei Wasserstoffatome und Y eine Hydroxy- oder Alkanoyloxygruppe
oder

X ein Sauerstoffatom und Y ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe
oder eine Alkoxygruppe bedeuten.

Neue Kortikoide, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

Unter einer Alkanoyloxygruppe Y soll vorzugsweise eine Gruppe verstanden werden, die sich von einer 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthaltenden gesättigten aliphatischen Monocarbonsäure ableitet.

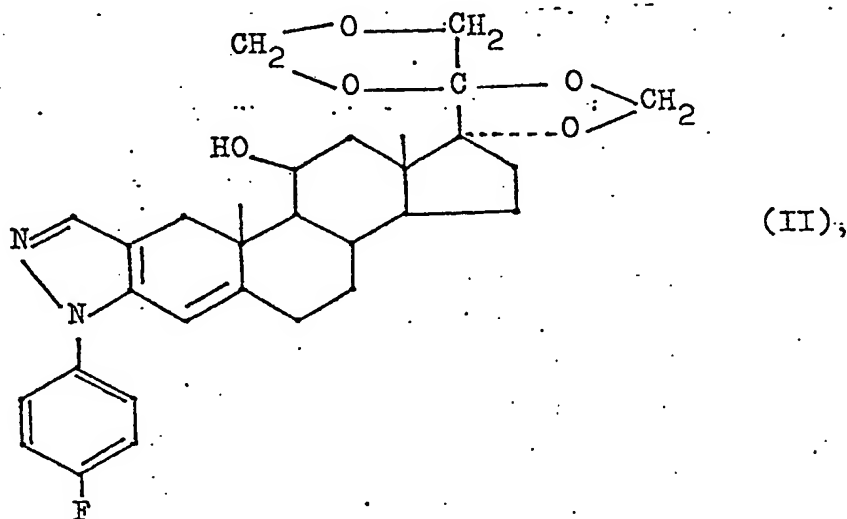
Als Alkanoyloxygruppen seien beispielsweise genannt:

Die Acetoxygruppe, die Propionyloxygruppe, die Butyryloxygruppe, die Pentanoyloxygruppe und die Hexanoyloxygruppe.

Unter einer Alkoxygruppe Y soll vorzugsweise eine 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthaltende Alkoxygruppe, wie zum Beispiel die Methoxygruppe, Äthoxygruppe, Propyloxygruppe oder Butyloxygruppe verstanden werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Kortikosteroide ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise die Methylenedioxygruppen einer Verbindung der allgemeinen

Formel II



hydrolytisch abspaltet,

gegebenenfalls die 21-Hydroxygruppe verestert oder zur Aldehyd-

gruppe oxydiert und den erhaltenen Aldehyd in Gegenwart eines Alkohols mit Luftsauerstoff oder Mangan(IV)-oxyd oxydiert.

Die Abspaltung der Methylendioxygruppen und die Acylierung des entstandenen 21-Hydroxysteroids kann beispielsweise unter den Bedingungen durchgeführt werden, wie sie in der deutschen Patentschrift 1 072 622 beschrieben sind. Zur Überführung des 21-Hydroxysteroids in den 21-Aldehyd und die 21-Säureester sind beispielsweise die Reaktionsbedingungen geeignet, wie sie in der deutschen Offenlegungsschrift 24 41 284 beschrieben sind.

Die neuen Kortikoide der allgemeinen Formel I sind pharmakologisch wirksame Substanzen, die sich insbesondere dadurch auszeichnen, daß sie bei topischer Anwendung eine ausgeprägte anti-inflammatorische Wirksamkeit besitzen, während sie systemisch gering wirksam oder unwirksam sind. Darüberhinaus zeichnen sich diese Verbindungen oft durch einen raschen Wirkungsbeginn, eine hohe Wirkungsintensität und eine lange Wirkungsdauer aus, sie haben eine günstige Resorbierbarkeit und in galenischen Zubereitungen eine relativ gute Stabilität.

Die neuen Verbindungen eignen sich in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln zur lokalen Behandlung von Kontaktdermatitis, Ekzemen der verschiedensten Art, Neurodermatosen, Erythrodermie, Verbrennungen, Pruritis vulvae et ani, Rosacea, Erythematodes cutaneus, Psoriasis, Lichen ruber planus et verrucosus und ähnlichen Hauterkrankungen.

0000471

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen in die gewünschte Applikationsform, wie zum Beispiel: Lösungen, Lotionen, Salben, Cremen oder Pflaster, überführt. In den so formulierten Arzneimitteln ist die Wirkstoffkonzentration von der Applikationsform abhängig. Bei Lotionen und Salben wird vorzugsweise eine Wirkstoffkonzentration von 0,01% bis 1% verwendet.

Darüberhinaus sind die neuen Verbindungen gegebenenfalls in Kombination mit den üblichen Trägermitteln und Hilfsstoffe auch gut zur Herstellung von Inhalationsmitteln geeignet.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

0000471

Beispiel 1

- a) Eine Lösung von 5,0 g 11 β -Hydroxy-2-hydroxymethylen-17 α ,20;20-21-bismethylenedioxy-4-pregnen-3-on in 50 ml konzentrierter Essigsäure wird mit 1,0 g Natriumacetat und 2,4 g 4-Fluor-phenylhydrazin-hydrochlorid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird neutralgewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Pentan-Äther (1:4) erhält man 1,80 g 2'-(4-Fluorphenyl)-17 α ,20;20,21-bismethylenedioxy-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-11 β -ol vom Schmelzpunkt 176° C.
- b) 3,5 g des vorstehend erhaltenen Produkts werden 3 Minuten mit 20 ml 37 %iger Salzsäure bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird unter Eiskühlung in 100 ml 25 %iger Ammoniumhydroxylösung eingegossen, der ausgefällte Niederschlag wird isoliert und an Kieselgel chromatographiert. Mit 37 - 48 % Aceton-Hexan erhält man 901 mg 2'-(4-Fluorphenyl)-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-20-on vom Schmelzpunkt 224° C.

Beispiel 2

Eine Lösung von 1,7 g 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-20-on in 40 ml Methanol wird mit 800 mg Kupfer(II)-acetat versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan ver-

0000471

setzt und mit verdünnter Ammoniumhydroxydlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand besteht aus 1,8 g 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-21-al.

Beispiel 3

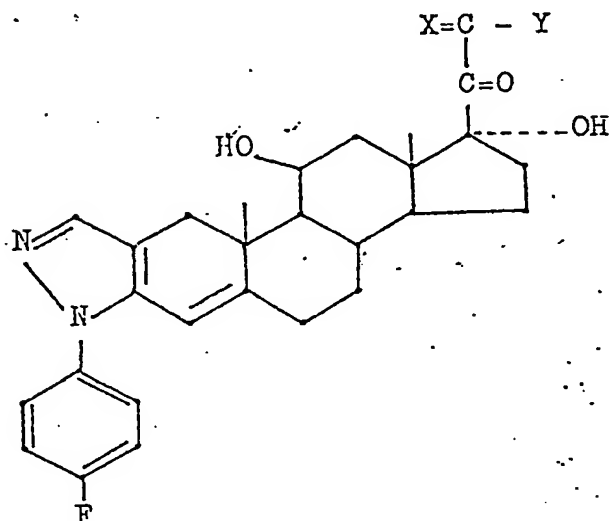
1,3 g des so hergestellten Aldehyds löst man in einem Gemisch aus 15 ml Dimethylformamid und 10 ml Methanol und versetzt nach-
einander mit 4,5 g aktivem Mangan(IV)-oxid, 2,1 ml konzentrierter Essigsäure und 455 mg Kaliumcyanid. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten bei Raumtemperatur stark gerührt und anschließend über eine Glasfilternutsche abgesaugt. Das Filtrat wird in Eiswasser eingerührt. Der entstandene Niederschlag wird mit Dichlormethan isoliert und an Kieselgel mit Aceton-Hexan chromatographiert. Man erhält 251 mg 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-21-säure-methylester. Schmelzpunkt: 192° C (umkristallisiert aus Aceton-Hexan).

Beispiel 4

1,2 g 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-21-al werden unter den im Beispiel 1b beschriebenen Bedingungen, jedoch mit Butanol anstelle von Methanol in 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-21-säure-butylester. Schmelzpunkt 150° C (umkristallisiert aus Aceton-Hexan).

Patentansprüche

1. Kortikoide der allgemeinen Formel I



(I),

worin

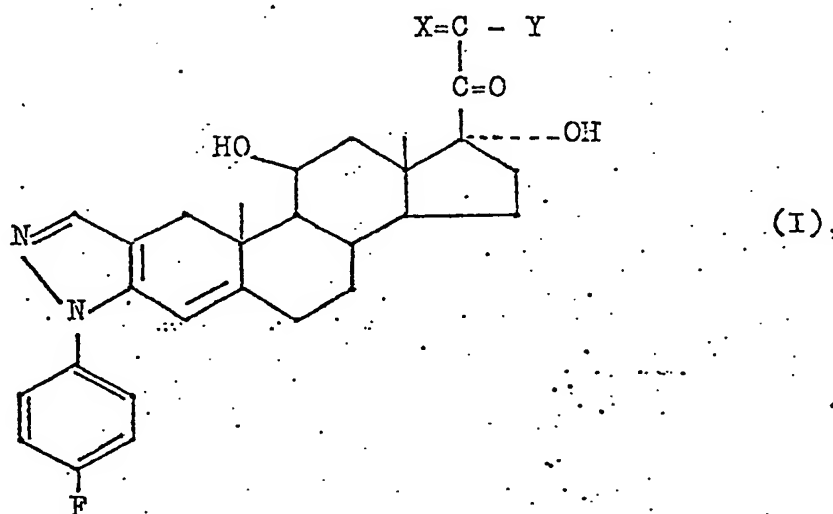
X zwei Wasserstoffatome und Y eine Hydroxy- oder Alkanoyl-
oxygruppe oder

X ein Sauerstoffatom und Y ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-
gruppe oder eine Alkoxygruppe bedeuten.

2. 2'-(4-Fluorphenyl)-11 β ,17 α ,21-trihydroxy-2H'-2,4-pregnadieno-
[3,2-c]pyrazol-20-on.
3. 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregna-
dieno[3,2-c]pyrazol-21-al.
4. 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregna-
dieno[3,2-c]pyrazol-21-säure-methylester.

0000471

5. 2'-(4-Fluor-phenyl)-11 β ,17 α -dihydroxy-20-oxo-2H'-2,4-pregna-
dieno[3,2-c]pyrazol-21-säure-butylester.
6. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt
eines oder mehrerer Kortikoide gemäß Anspruch 1 bis 5 als
Wirkstoff.
7. Methode zur Behandlung von Entzündungen, dadurch kennzeichn
daß man den Patienten ein pharmazeutisches Präparat gemäß
Anspruch 6 verabfolgt.
8. Verfahren zur Herstellung von Kortikoiden der allgemeinen
Formel I

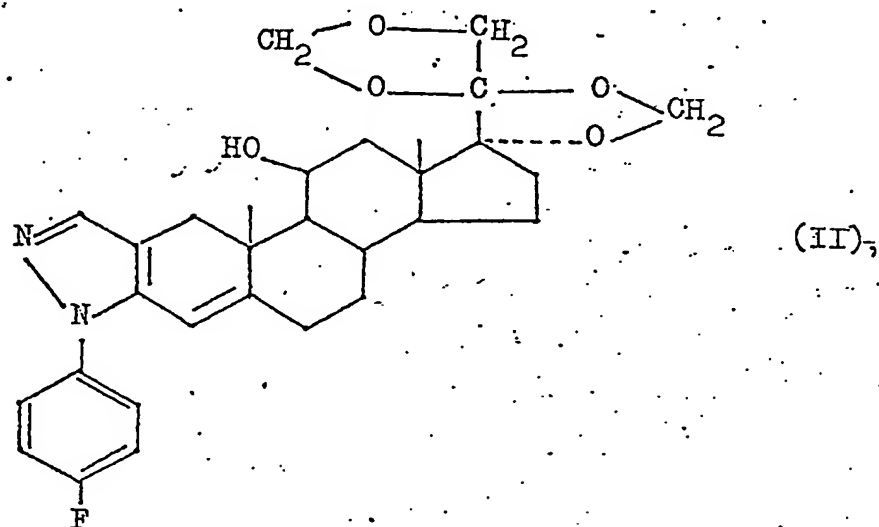


worin

X zwei Wasserstoffatome und Y eine Hydroxy- oder Alkanoyloxy-
gruppe oder

X ein Sauerstoffatom und Y ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-
gruppe oder eine Alkoxygruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet

net, daß man in an sich bekannter Weise die Methylendioxygruppen einer Verbindung der allgemeinen Formel II



hydrolytisch abspaltet,
gegebenenfalls die 21-Hydroxygruppe verestert oder zur Aldehydgruppe oxydiert und den erhaltenen Aldehyd in Gegenwart eines Alkohols mit Luftsauerstoff oder Mangan(IV)-oxyd oxydiert.

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Art. 42)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 67 (1967) 107174v & J.Pharm.Pharmacol 19(9) 590-5, (1967) & CHEMICAL ABSTRACTS, 8th Collective Index Formulas S10035 f * Zusammenfassung; Formula $C_{28}H_{33}FN_2O_4$ *	1, 2, 6, 7	C 07 J 71/00 A 61 K 31/58
	US - A - 3 704 295 (RAYMOND O. CLINTON) 1 * Ansprüche 1, 2 *		
	DE - A - 1 418 994 (MERCK AND CO) * Ansprüche 1, 11 *	1, 6	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 7)
	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY Band 86 (1964) Seite 1520 bis 1527 * Seite 1520, 1521, 1523 *	1, 6	C 07 J 71/00 A 61 K 31/58
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

2020-01-14 10:10:10

This Page Blank (uspto)